

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D	03 DEC 2004
WIPO	PCT

EP0411152A1

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 49 249.6
Anmeldetag: 20. Oktober 2003
Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft, 67056 Ludwigshafen/DE
Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von
 α -(3-Arylthio)-acetophenonen
IPC: C 07 C 323/31

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 12. August 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
 Im Auftrag

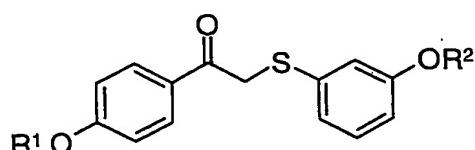
Wehner

Wehner

Patentansprüche

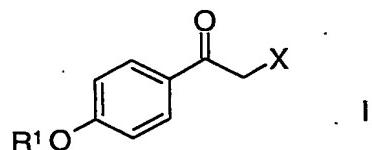
1. Verfahren zur Herstellung von α -(3-Arylthio)-acetophenonen der allgemeinen Formel I

5



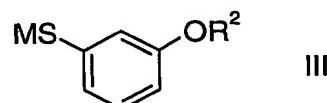
in der die Substituenten R¹ und R² unabhängig voneinander für C₁-C₆-Alkyl, SiR³₂, wobei der Substituent R³ für einen C₄-C₆-Alkylrest steht, oder einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest stehen, dadurch gekennzeichnet, dass man Acetophenone der allgemeinen Formel II

10-



15

in der der Substituent X für Cl oder Br steht, mit einem Thiolat der allgemeinen Formel III



20

in der M für ein Alkalimetall steht, in Methanol umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-(4-Methoxyphenyl)-2-[3-methoxyphenyl]thioethanon herstellt.

25

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass M für Natrium steht.

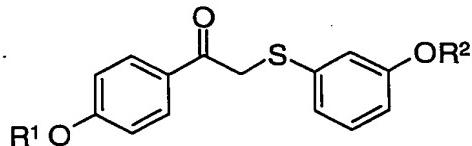
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Thiolat der allgemeinen Formel III durch Umsetzung des entsprechenden Thiols mit Natriummethylat herstellt.

30

Verfahren zur Herstellung von α -(3-Arylthio)-acetophenonen

Beschreibung

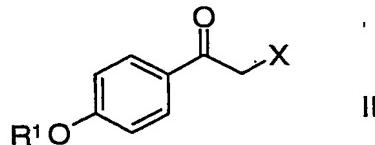
- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von α -(3-Arylthio)-acetophenonen der allgemeinen Formel I



- 10 in der die Substituenten R^1 und R^2 unabhängig voneinander für C_1 - C_6 -Alkyl, SiR^3_3 , wo-
bei der Substituent R^3 für einen C_1 - C_6 -Alkylrest steht, oder einen gegebenenfalls sub-
stituierten Phenyl- oder Benzylrest stehen.

- 15 Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Zwischenverbindungen bei der Synthese
von pharmazeutisch aktiven Substanzen; 1-(4-Methoxyphenyl)- 2-[3-methoxyphenyl]-
thio]ethanon (R^1 , R^2 = Methyl) ist ein Baustein zur Herstellung des Anti-Osteoporose-
Wirkstoffs Raloxifen.

- 20 Verschiedene Methoden zur Herstellung von Acetophenonen der allgemeinen Formel I
sind bekannt. Ausgangsverbindungen sind in den meisten Fällen die Acetophenone
der allgemeinen Formel II



- 25 in der der Substituent X für Chlor oder Brom steht und der Substiuient R^1 die oben an-
gegebene Bedeutung hat. Diese Verbindungen werden mit einem Thiol umgesetzt

- in einem Zweiphasensystem aus Essigsäureethylester und Kalilauge (WO 02/42261)

30 - in einem Ethanol/Wasser/Essigsäureethylester-Gemisch mit Kaliumhydroxid (Tetrahedron Letters 40 (1999) 2909)

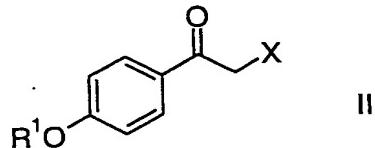
 - in Ethanol mit Kalilauge (US 4,133,814)
 - in einem Ethanol/Wasser-Gemisch mit Kalilauge (US 4,418,068).

- 35 Die Ausbeute für das besonders gesuchte 1-(4-Methoxyphenyl)- 2-[3-methoxyphenyl]-
thio]ethanon beträgt nach diesen Methoden maximal 86 %. Es bestand daher ein Be-

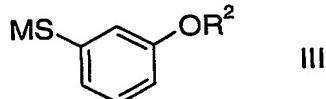
2

dürfnis ein Verfahren bereit zu stellen, das eine höhere Ausbeute an Wertprodukt ermöglicht.

- Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, indem man Acetophenone der allgemeinen Formel II



- in der der Substituent X für Cl oder Br steht und der Substituent R¹ für C₁-C₆-Alkyl, SiR³, wobei der Substituent R³ für einen C₁-C₆-Alkylrest steht, oder einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest steht, mit einem Thiolat der allgemeinen Formel III



- in der M für ein Alkalimetall steht, in Methanol umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren dient zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, bevorzugt von 1-(4-Methoxyphenyl)-2-[3-methoxyphenyl]thioethanon.

- Als eine Ausgangsverbindung dienen Chlor- oder Bromacetophenone der allgemeinen Formel II, in der der Substituent R¹ für C₁-C₆-Alkyl wie Methyl, Ethyl, iso-Propyl, n-Butyl oder iso-Butyl, Phenyl oder Benzyl steht, wobei die Phenyl- und Benzylreste unter den Reaktionsbedingungen inerte Substituenten wie zum Beispiel Halogen oder Oxyalkyl tragen können, oder R¹ für Tri(C₁-C₆)alkylsilylgruppen wie bevorzugt Trimethylsilyl steht. Bevorzugt werden für R¹ kurzkettige Alkylreste, insbesondere Methyl. Diese Verbindungen sind in an sich bekannter Weise zugänglich, beispielsweise durch Umsetzung der Acetophenone mit Sulfurylchlorid (US 5,710,341) oder mit Brom (Chem. Ber. 1953, 86, 1556).

- Die Acetophenone der allgemeinen Formel II werden mit einem Thiolat der allgemeinen Formel III umgesetzt, in der der Substituent R² für C₁-C₆-Alkyl wie Methyl, Ethyl, iso-Propyl, n-Butyl oder iso-Butyl, Phenyl oder Benzyl steht, wobei die Phenyl- und Benzylreste unter den Reaktionsbedingungen inerte Substituenten wie zum Beispiel Halogen oder Oxyalkyl tragen können, oder der Substituent R² für Tri(C₁-C₆)alkylsilylgruppen wie bevorzugt Trimethylsilyl steht. Bevorzugt werden für R² kurzkettige Alkylreste, insbesondere Methyl.

Das Thiolatkation M steht für Alkalimetalle wie Lithium, Natrium und Kalium.

Die Thiolate können durch Deprotonierung der entsprechenden Thiole hergestellt werden. Dazu werden die Thiole mit einer Base, deren Basenstärke zur Deprotonierung

- 5 des Thiols ausreichend ist, umgesetzt. Dies kann in einer gesonderten Reaktion unter Isolierung des Thiolats geschehen, bevorzugt ist jedoch eine in situ-Herstellung des Thiolats und anschließende Umsetzung zu Acetophenonen der allgemeinen Formel I. Bevorzugt für die in situ Herstellung der Thiolate sind als Basen Alkalimetallhydroxide wie Kaliumhydroxid und Natriumhydroxid, Hydride wie Lithiumhydrid und Natriumhydrid, Amide wie Lithium-, Natrium- und Kaliumamid und Alkoholate wie Natrium- und Kaliummethylether. Natriummethylether ist besonders bevorzugt.

Die Umsetzung der Chlor- oder Bromacetophenone der allgemeinen Formel II mit einem Thiolat der allgemeinen Formel III läuft in Methanol ab. Das Methanol kann auch geringe Mengen weiterer polarer Lösungsmittel wie Wasser, jedoch bevorzugt nicht mehr als 5 Gew.% davon enthalten.

20 Die molaren Verhältnisse der Ausgangsverbindungen betragen im allgemeinen 0,8 bis 2,0 mol Thiolat der allgemeinen Formel III pro Mol der Chlor- oder Bromacetophenon der allgemeinen Formel II, bevorzugt 0,90 bis 1,05 mol pro Mol.

25 Die Umsetzung kann beispielsweise in einem Rührkessel vorgenommen werden. Bevorzugt wird das Chlor- oder Bromacetophenon der allgemeinen Formel II in Methanol vorgelegt.

30 Die Menge an Methanol beträgt im Allgemeinen 100 – 1000 g, bezogen auf 100 g des eingesetzten Acetophenons der allgemeinen Formel II, bevorzugt 150 – 200 g.

Bevorzugt dosiert man dazu das Thiolat der allgemeinen Formel III in Methanol, wobei auf 100 g eingesetztes Thiophenol 100 – 1000 g Methanol, bevorzugt 150 – 200 g eingesetzt werden.

35 Die Reaktion kann bei Normaldruck und einer Temperatur von bevorzugt 0 bis 50°C durchgeführt werden. Das Ende der Reaktion kann beispielsweise gaschromatographisch festgestellt werden.

40 Die gesuchten Wertprodukte der allgemeinen Formel I sind in Methanol nur schlecht löslich und fallen daher bei der Umsetzung als Feststoff an. Sie können in einfacher Weise durch Filtration isoliert werden. Das in der Umsetzung gebildete und ausgefallene Alkalimetallchlorid bzw. -bromid kann leicht durch Waschen mit Wasser entfernt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I in hoher Ausbeute und ist darüber hinaus in verfahrenstechnisch einfacher Weise durchzuführen.

5 Beispiel 1

Herstellung von 1-(4-Methoxyphenyl)- 2-[3-methoxyphenyl]thio]ethanon

216 g (1,54 mol) 3-Methoxythiophenol wurden in einer 2l-Rührapparatur in 253 g (320 ml) Methanol vorgelegt. Bei einer Temperatur von maximal 35°C wurden 275 g (1,51

10 mol) einer 30%igen methanolischen Natriummethylatlösung zugetropft. Im Anschluss wurden weitere 127 g (160 ml) Methanol zum Ansatz gegeben.

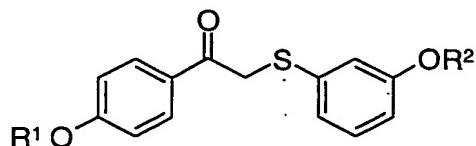
Zu 285 g (1,54 mol) Chlormethoxyacetophenon in 494 g (624 ml) Methanol in einem 5l-

Rührkolben wurde die oben beschriebene 3-Methoxythiophenolat-Lösung bei maximal 35°C getropft. Der Ansatz wurde 10 Minuten bei Eigentemperatur und danach 1 h bei 0°C gerührt. Das Kristallisat wurde abgesaugt, mit 1,5 l Wasser salzfrei gewaschen und mit 928 ml Methanol nachgewaschen. Das farblose Produkt wurde im Vakuum bei 30°C getrocknet.

Ausbeute: 424 g (1,47 mol): 97,4 % mit einer Reinheit von 99,3 % (GC-Flächen-%)

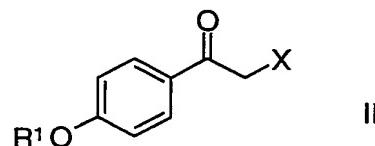
Verfahren zur Herstellung von α -(3-Arylthio)-acetophenonen

Zusammenfassung

5 Verfahren zur Herstellung von α -(3-Arylthio)-acetophenonen der allgemeinen Formel I

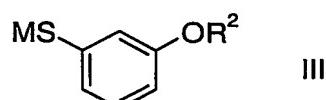
in der die Substituenten R^1 und R^2 unabhängig voneinander für C_1-C_6 -Alkyl, SiR^3_3 , wo-

10. bei der Substuent R^3 für einen C_1-C_6 -Alkylrest steht, oder einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest stehen, dadurch gekennzeichnet, dass man Acetophenone der allgemeinen Formel II



15

- in der der Substuent X für Cl oder Br steht, mit einem Thiolat der allgemeinen Formel III



20

- in der M für ein Alkalimetall steht, in Methanol umgesetzt.